

PCT

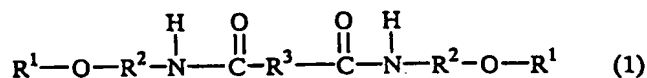
世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類7 A61K 7/48, 7/00, 7/06, C07C 233/18</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/61097</p> <p>(43) 国際公開日 2000年10月19日(19.10.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP00/01383</p> <p>(22) 国際出願日 2000年3月8日(08.03.00)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平11/101076 1999年4月8日(08.04.99) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 花王株式会社(KAO CORPORATION)[JP/JP] 〒103-8210 東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 星野匡秀(HOSHINO, Masahide)[JP/JP] 菅井由也(SUGAI, Yoshiya)[JP/JP] 亀山明代(KAMEYAMA, Akiyo)[JP/JP] 斉藤裕映(SAITO, Hiroaki)[JP/JP] 西澤義則(NISHIZAWA, Yoshinori)[JP/JP] 高木 豊(TAKAGI, Yutaka)[JP/JP] 〒321-3497 栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会社 研究所内 Tochigi, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 有賀三幸, 外(ARUGA, Mitsuyuki et al.) 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同ビル Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 CN, JP, US, 欧州特許 (DE, FR, GB)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title: EXTERNAL PREPARATION COMPOSITIONS</p> <p>(54) 発明の名称 外用剤組成物</p> <div style="text-align: center; margin: 20px 0;"> $R^1-O-R^2-\overset{\overset{H}{ }}{N}-\overset{\overset{O}{ }}{C}-R^3-\overset{\overset{O}{ }}{C}-\overset{\overset{H}{ }}{N}-R^2-O-R^1 \quad (1)$ </div> <p>(57) Abstract</p> <p>External preparation compositions containing diamide derivatives represented by the general formula (1); wherein R¹ represents optionally hydroxylated and/or alkoxylated linear or branched C₁₋₂₂ hydrocarbyl; R² represents linear or branched divalent C₁₋₁₂ hydrocarbyl; and R³ represents linear or branched divalent C₁₋₄₂ hydrocarbyl. These diamide derivatives (1) essentially improve the water retention function and barrier function of the horny layer, are excellent in blending properties and blending stability and can be produced efficiently and economically.</p>		

(57)要約

本発明は、一般式(1)：



(式中、 R^1 は、ヒドロキシ基及び／又はアルコキシ基が置換していてもよい、炭素数1～22の直鎖又は分岐鎖の炭化水素基を示し、 R^2 は、炭素数1～12の直鎖又は分岐鎖の二価の炭化水素基を示し、 R^3 は、炭素数1～42の直鎖又は分岐鎖の二価の炭化水素基を示す。)で表わされるジアミド誘導体を含む外用剤組成物に関する。このジアミド誘導体(1)は、角質層の水分保持能力及びバリアー機能を本質的に改善し、配合性、配合安定性に優れ、かつ効率的で安価に製造できる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦
AG アンティグア・バーブーダ
AL アルバニア
AM アルメニア
AT オーストリア
AU オーストラリア
AZ アゼルバイジャン
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
BY ベラルーシ
CA カナダ
CF 中央アフリカ
CG コンゴ
CH スイス
CI コートジボアール
CM カメルーン
CN 中国
CR コスタ・リカ
CU キューバ
CY キプロス
CZ チェッコ
DE ドイツ
DK デンマーク

DM ドミニカ
DZ アルジェリア
EE エストニア
ES スペイン
FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GB 英国
GD グレナダ
GE グルジア
GH ガーナ
GM ガンビア
GN ギニア
GR ギリシャ
GW ギニア・ビサウ
HR クロアチア
HU ハンガリー
ID インドネシア
IE アイルランド
IL イスラエル
IN インド
IS アイスランド
IT イタリア
JP 日本
KE ケニア
KG キルギスタン
KP 北朝鮮
KR 韓国

KZ カザフスタン
LC セントルシア
LI リヒテンシュタイン
LK スリ・ランカ
LR リベリア
LS レソト
LT リトアニア
LU ルクセンブルグ
LV ラトヴィア
MA モロッコ
MC モナコ
MD モルドヴァ
MG マダガスカル
MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ
MX メキシコ
MZ モザンビーク
NE ニジェール
NL オランダ
NZ ノールウェー
NO ニュー・ジラント
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア

RU ロシア
SD スーダン
SE スウェーデン
SG シンガポール
SI スロヴェニア
SK スロヴァキア
SL シエラ・レオネ
SN セネガル
SZ スワジランド
TD チャード
TG トーゴ
TJ タジキスタン
TM トルクメニスタン
TR トルコ
TT トリニダード・トバゴ
TZ タンザニア
UA ウクライナ
UG ウガンダ
US 米国
UZ ウズベキスタン
VN ヴェトナム
YU ユーゴスラヴィア
ZA 南アフリカ共和国
ZW ジンバブエ

明 細 書

外用剤組成物

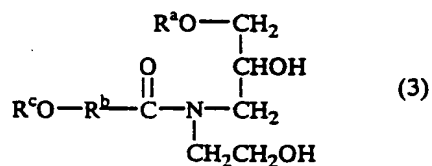
技術分野

本発明は、皮膚角質層の正常なバリアー機能を維持し、バリアー機能の低下を回復させ補強する効果を有し、さらに角質層の水分保持力を高め、肌荒れ改善効果等に優れる外用剤組成物及びかかる効果を有する新規なジアミド誘導体に関する。

背景技術

角質層の水分保持能力、バリアー機能が種々の内的原因、あるいは外的原因により低下すると、肌荒れや老化を助長する等の様々な皮膚トラブルを起こす。このため角質層の水分保持能力、バリアー機能の維持・補強は、人の健全な日常生活を行う上において大変重要である。

本出願人は、先に角質層のバリアー機能を本質的に改善（維持、補強）する効果を有する皮膚外用剤として、下記一般式（３）で表わされるアミド誘導体を含む皮膚外用剤等を提案した（特開平４－１２８２５６号公報）。



（式中、 R^a は炭素数１０～４０の直鎖又は分岐鎖の飽和又は不飽和の炭化水素基を示し、 R^b は炭素数３～３９の直鎖又は分岐鎖の二価の炭化水素基を示し、 R^c は水素原子、炭素数１０～４０の直鎖若しくは分岐鎖の飽和若しくは不飽和

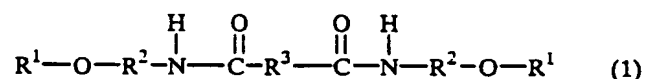
の炭化水素基又はアシル基を示す。)

しかしながら、これらのアミド誘導体は、上記の優れた効果をもたらすものであるが、基剤に対する溶解性や安定性が必ずしも十分でないため、皮膚外用剤に配合する場合に、配合性や配合安定性の点で十分満足できなかった。また、これらのアミド誘導体の製造には、多段階の反応を必要とし、必然的に製造コストが高くなった。

従って本発明は、角質層の水分保持能力及びバリアー機能を本質的に改善し、かつ配合性や配合安定性等が向上し、さらに効率的かつ安価に製造できる化合物及びそれを含有し、角質層の水分保持能力及びバリアー機能を維持、補強することにより、肌荒れ等の皮膚トラブルの予防・改善効果を有し、さらに毛髪に浸透してその保護効果を高め、毛髪の感触を向上させ、頭皮の荒れを予防・改善する効果を有する外用剤組成物を提供することを目的とする。

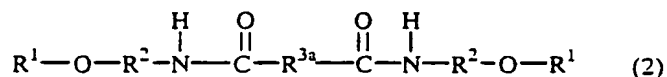
発明の開示

本発明は、次の一般式(1)：



(式中、 R^1 は、ヒドロキシ基及び／又はアルコキシ基が置換していてもよい、炭素数1～22の直鎖又は分岐鎖の炭化水素基を示し、 R^2 は、炭素数1～12の直鎖又は分岐鎖の二価の炭化水素基を示し、 R^3 は、炭素数1～42の直鎖又は分岐鎖の二価の炭化水素基を示す。)で表わされるジアミド誘導体を含有する外用剤組成物、保湿剤及び皮膚バリアー機能補強剤を提供するものである。

また、本発明は、次の一般式(2)：



(式中、 R^1 は、ヒドロキシ基及び／又はアルコキシ基が置換していてもよい、炭素数 1 ～ 22 の直鎖又は分岐鎖の炭化水素基を示し、 R^2 は、炭素数 1 ～ 12 の直鎖又は分岐鎖の二価の炭化水素基を示し、 R^{3a} は、炭素数 11 ～ 42 の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基又は 1 ～ 4 個の二重結合を有するアルケニレン基を示す。) で表わされるジアミド誘導体を提供する。

発明を実施するための最良の形態

ジアミド誘導体 (1) 及び (2) において、 R^1 は、ヒドロキシ基及び C_1 - C_6 アルコキシ基から選ばれる 1 ～ 3 個が置換していてもよい炭素数 1 ～ 22 の直鎖又は分岐鎖のアルキル基が好ましい。また、 C_1 - C_{18} アルキル基、 C_1 - C_{18} のモノ又はジ-ヒドロキシアルキル基、 C_1 - C_6 のアルコキシ置換 C_1 - C_{18} アルキル基及びヒドロキシと C_1 - C_6 アルコキシが置換した C_1 - C_{18} アルキル基が好ましい。さらには、 C_1 - C_{18} アルキル基、 C_2 - C_{12} のモノ-又はジ-ヒドロキシアルキル基、 C_1 - C_6 アルコキシ置換 C_2 - C_{12} アルキル基、ヒドロキシと C_1 - C_6 アルコキシが置換した C_2 - C_{12} アルキル基がより好ましい。具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ヘキシル基、ドデシル基、2-メチルプロピル基、2-エチルヘキシル基、メチル分岐イソステアリル基、2-ヒドロキシエチル基、9-ヒドロキシノニル基、2, 3-ジヒドロキシプロピル基、2-メトキシエチル基、2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル基、9-メトキシノニル基等が挙げられる。このうち、2-ヒドロキシエチル基、メチル基、ドデシル基、2-メトキシエチル基がより好ましい。

R^2 は、炭素数 1 ～ 12 の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基、さらには炭素数 2 ～ 6 の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基が好ましい。具体的にはエチレン基、トリ

メチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基、メチルメチレン基（エチリデン基）、1-メチルエチレン基、2-メチルエチレン基、1-メチルトリメチレン基、2-メチルトリメチレン基、1, 1-ジメチルエチレン基、2-エチルトリメチレン基等が挙げられる。このうちエチレン基及びトリメチレン基がより好ましい。

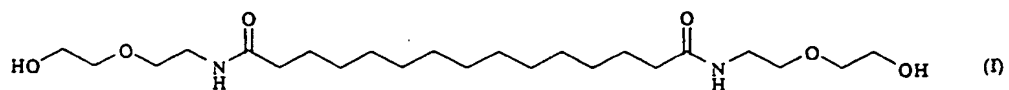
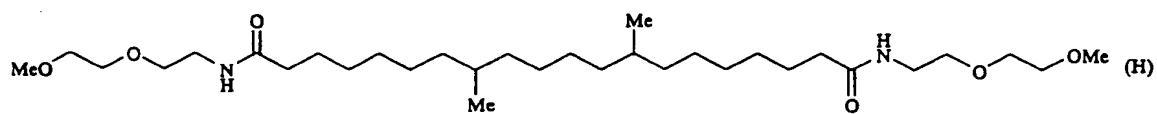
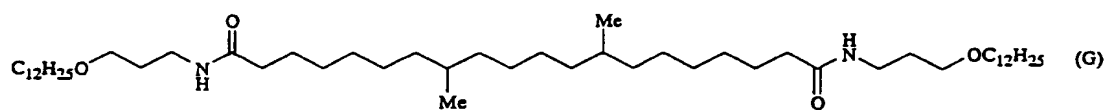
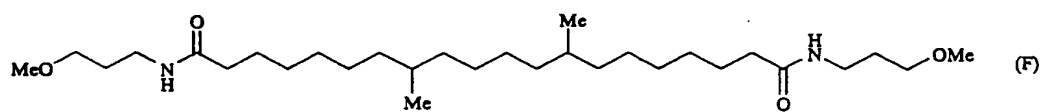
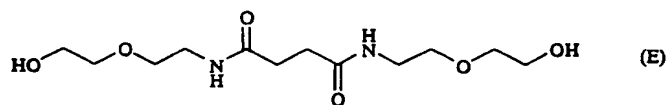
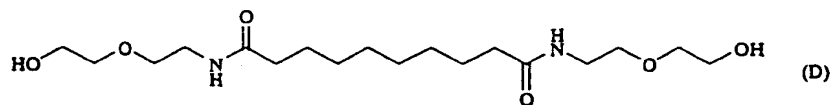
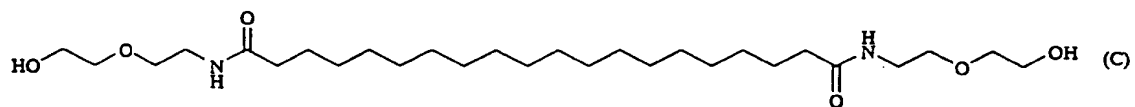
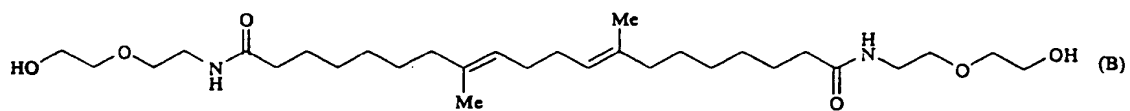
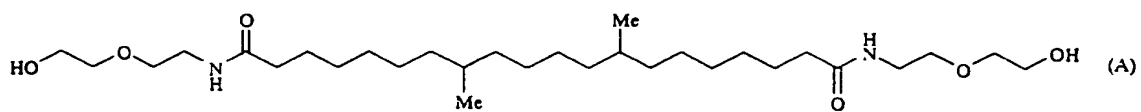
一般式（1）において、 R^3 は、炭素数2～34の直鎖又は分岐鎖の二価炭化水素基が好ましく、さらには炭素数2～34の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基又は1～4個の二重結合を有するアルケニレン基が好ましく、特に炭素数2～24の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基又は1～4個の二重結合を有するアルケニレン基が好ましい。具体例としては、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ヘキサメチレン基、ヘプタメチレン基、オクタメチレン基、デカメチレン基、ウンデカメチレン基、ドデカメチレン基、トリデカメチレン基、テトラデカメチレン基、ヘキサデカメチレン基、オクタデカメチレン基、トリコサメチレン基、ヘキサコサメチレン基、トリアコンタメチレン基、1-メチルエチレン基、2-エチルトリメチレン基、1-メチルヘプタメチレン基、2-メチルヘプタメチレン基、1-ブチルヘキサメチレン基、2-メチル-5-エチルヘプタメチレン基、2, 3, 6-トリメチルヘプタメチレン基、6-エチルデカメチレン基、7-メチルテトラデカメチレン基、7-エチルヘキサデカメチレン基、7, 12-ジメチルオクタデカメチレン基、8, 11-ジメチルオクタデカメチレン基、7, 10-ジメチル-7-エチルヘキサデカメチレン基、1-オクタデシルエチレン基、9, 10-ジオクチルオクタデカメチレン基、8, 9-ジノニルヘキサデカメチレン基、エテニレン基、1-オクタデセニルエチレン基、7, 11-オクタデカジエニレン基、7-エテニル-9-ヘキサデカメチレン基、7, 12-ジメチル-7, 11-オクタデカジエニレン基、8, 11-ジメチル-7, 11-オクタデカジエニレン基、9, 10-ジオクチル-7, 11-オクタデカジエニレン基、8, 9-ジノニル-6, 10-ヘキサデカジエニレン基等が挙げられ

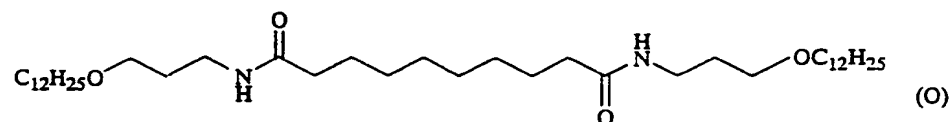
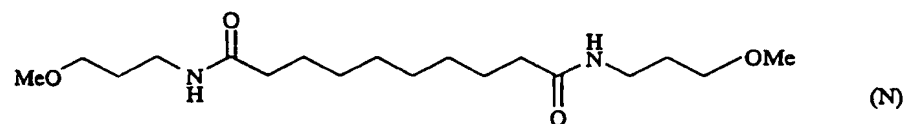
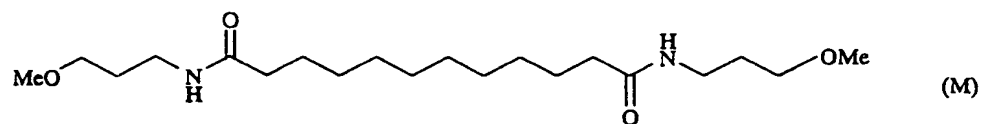
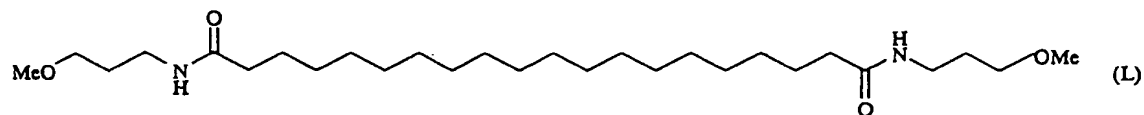
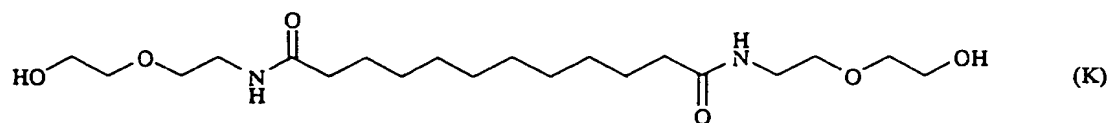
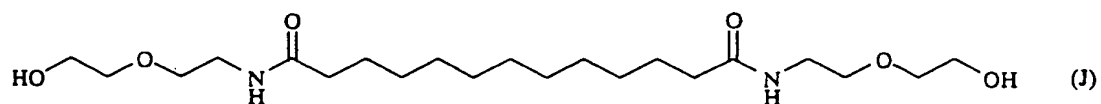
る。このうち、7, 12-ジメチルオクタデカメチレン基、7, 12-ジメチル-7, 11-オクタデカジエニレン基、オクタデカメチレン基、オクタメチレン基、デカメチレン基、ウンデカメチレン基、トリデカメチレン基がより好ましい。

一般式(2)において R^{3a} は、炭素数12~34の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基又は1~4個の二重結合を有するアルケニレン基が好ましく、さらには炭素数12~24の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基又は1~4個の二重結合を有するアルケニレン基が好ましく、7, 12-ジメチルオクタデカメチレン基、7, 12-ジメチル-7, 11-オクタデカジエニレン基、オクタデカメチレン基、トリデカメチレン基がより好ましい。

本発明のジアミド誘導体(2)において、特に好ましい化合物は、一般式(2)中の R^1 、 R^2 及び R^{3a} がそれぞれ上記のより好ましい範囲の基を組合せた化合物である。また本発明の外用剤組成物に用いるジアミド誘導体(1)において、特に好ましい化合物は、一般式(1)中の R^1 、 R^2 及び R^3 がそれぞれ上記のより好ましい範囲の基を組合せた化合物である。

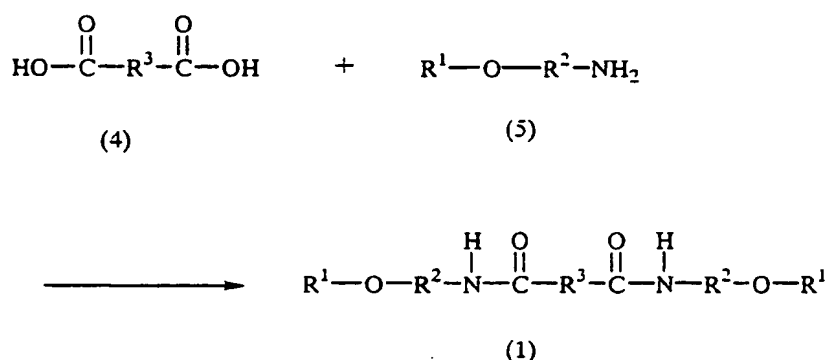
本発明の外用剤組成物に用いるジアミド誘導体(1)において、特に好ましいのは、以下の化合物である。





また本発明のジアミド誘導体（２）において、特に好ましい化合物は、上記（Ａ）～（Ｃ）、（Ｆ）～（Ｊ）及び（Ｌ）である。

本発明の外用剤組成物に用いるジアミド誘導体（１）は、公知のアミド合成法によって製造することができ例えば次の製造法によれば、効率的かつ安価に製造できる。



(式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は前記と同様の意味を示す。)

すなわち、対応するジカルボン酸(4)又はその反応性誘導体(エステル、酸ハライド、酸無水物等)とアミン(5)を縮合させることにより、目的のジアミド誘導体(1)を効率的に得ることができる。この縮合の条件としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド等の脱水剤、又は水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物、水酸化カルシウム等のアルカリ土類金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-*tert*-ブトキシド等のアルカリ金属アルコラート、トリエチルアミン、ピリジン等の3級アミン等の塩基の存在下、あるいは無存在下、常圧～1.3Paの減圧下に室温～250℃で反応させることが好ましい。この際、アミン(5)をジカルボン酸(4)又はその反応性誘導体に対して過剰、すなわち2当量以上用いるのが好ましく、また反応により生じる水又はアルコールを系外に除去しながら行くと、反応が速く進行するので好ましい。このようにして得られるジアミド誘導体(1)は、水洗、カラムクロマトグラフィー、蒸留、結晶化、再結晶化や粉体処理等の公知の方法により精製することもできる。このようにして得られるジアミド誘導体(1)は、角質層の脂質層に浸透し、角質層の水分保持能力とバリアー機能を維持改善する効果を有するため、保湿剤、皮膚バリアー機能補強剤として有用である。

本発明の外用剤組成物は、通常外用剤に用いられる基剤（担体）にジアミド誘導体（１）を含有させてなるものであり、各原料を混合し、常法に従って製造できる。

本発明の外用剤組成物は、その使用形態において、薬用皮膚外用剤と化粧品に大別される。薬用皮膚外用剤としては、例えば薬効成分を含有する各種軟膏剤を挙げることができる。軟膏剤としては、油性基剤をベースとするもの、水中油型又は油中水型の乳化系基剤をベースとするもののいずれであってもよい。油性基剤としては、特に制限はなく、例えば植物油、動物油、合成油、脂肪酸及び天然又は合成のグリセライド等が挙げられる。薬効成分としては、特に制限はなく、例えば鎮痛消炎剤、鎮痒剤、殺菌消毒剤、収斂剤、皮膚軟化剤、ホルモン剤等を必要に応じて適宜使用することができる。

また、化粧品（皮膚化粧品及び毛髪化粧品を含む）として使用する場合は、必須成分であるジアミド誘導体（１）の他に、化粧品成分として一般に使用されている油分、界面活性剤、保湿剤、紫外線吸収剤、美白剤、しわ改善剤、アルコール類、キレート剤、pH調整剤、防腐剤、増粘剤、色素、香料等を任意に組合せて配合することができる。

化粧品としては、種々の形態、例えば、油中水型又は水中油型の乳化化粧品、クリーム、化粧乳液、化粧水、油性化粧品、口紅、ファンデーション、入浴剤、皮膚洗浄剤、爪手入れ剤、毛髪化粧品等が挙げられる。毛髪化粧品としては特に制限はなく、例えばヘアトニック、整髪料、ヘアリンス、ヘアトリートメント、ヘアコンディショナー、ヘアスタイリング剤、シャンプー、養毛剤、育毛剤等が挙げられる。

本発明の外用剤組成物におけるジアミド誘導体（１）の含有量は、特に制限されないが、通常、乳化型の皮膚外用剤の場合には、全組成の０．００１～５０重量％（以下、単に％で示す）が好ましく、スクワラン等の液状炭化水素を基剤とする油性の皮膚外用剤の場合には、全組成の０．０１～５０％が好ましく、いず

れの場合も特に好ましくは0.01～20%である。特に肌荒れの予防・改善には0.1～20%配合することが好ましい。皮膚外用剤のうち、皮膚化粧料として用いるのが特に好ましい。

本発明の外用剤組成物中、薬用皮膚外用剤、皮膚化粧料には、非イオン界面活性剤、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤、両性界面活性剤等の界面活性剤等を含有させることができる。このうち、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、脂肪酸モノグリセライド、グリセリルエーテル等の非イオン界面活性剤が好ましい。その含有量は、組成物中0.01～20%、特に0.1～10%が好ましい。

ジアミド誘導体(1)の本発明毛髪化粧料中の含有量は、特に制限されるものではないが、シャンプー等にあっては0.001～5%、リンス、トリートメント、コンディショナー、スタイリング剤等にあっては0.1～20%、ヘアリキッド、ヘアトニック等にあっては0.01～5%程度が好ましい。

本発明の毛髪化粧料には、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤、非イオン界面活性剤、両性界面活性剤等の界面活性剤、その他毛髪化粧料に一般に用いられる成分を含有させることができる。本発明の毛髪化粧料がシャンプーである場合、アルキルエーテル硫酸塩、アルキル硫酸塩、オレフィンスルホン酸塩等のアニオン界面活性剤を主活性剤として含有させることができる。その含有量は、組成物中5～30%、特に10～20%が好ましい。

本発明化粧料がヘアリンス、コンディショナー、ヘアトリートメント、ヘアスタイリング剤である場合、毛髪に良好な感触を付与するため、モノー又はジー長鎖アルキル四級アンモニウム塩等のカチオン界面活性剤、ポリオキシエチレンアルキル又はアルケニルエーテル等の非イオン界面活性剤、及び流動パラフィン等の油脂類を含有させることができる。カチオン及びノニオン界面活性剤の含有量は、組成物中0.1～50%、特に0.5～20%が好ましい。

さらに、毛髪化粧料がヘアリキッド、ヘアトニック等である場合は、ポリオキシエチレン等の非イオン界面活性剤を含有させることができる。非イオン界面活性剤は、全組成中、0.01～20%、特に0.1～5%含有させることが好ましい。

ジアミド誘導体(1)を含有する本発明の皮膚化粧料、毛髪化粧料は、水溶液、エタノール溶液、エマルジョン、サスペンション、ゲル、固型、エアゾール、粉末等の剤型とすることができ、特に制限はない。

実施例

製造例 1

化合物(A)の製造

攪拌装置、窒素導入管及び蒸留装置を備えたフラスコに、8,13-ジメチル-エイコサ二酸ジメチル(岡村製油製IPS-22MM)150g、ジグリコールアミン159g及びナトリウムメトキシド7.5gを仕込み、減圧下(20 torr)140℃で副生してくるメタノールを留去しながら、5時間攪拌した。反応終了後、過剰なジグリコールアミンを減圧留去し、続いて水洗を行なって標記化合物200g(収率98%)を得た。得られた化合物1(A)の物性は以下の通りである。

無色ペースト

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$; 0.67-0.91(m, 6H), 0.93-1.58(m, 26H),

1.59-1.76(m, 4H), 2.17(t, $J=7.2\text{Hz}$, 4H), 2.72-3.12(m, 2H),

3.33-3.52(m, 4H), 3.52-3.64(m, 8H), 3.65-3.85(m, 4H),

6.13-6.56(m, 2H).

製造例 2～15

実施例1において、ジカルボン酸(4)又はその反応性誘導体、及びアミン(5)として表1及び表2に示す化合物を用いた以外は実施例1と同様にして化

合物（B）～（O）を製造した。各ジアミド誘導体の物性を併せて表 1 及び表 2 に示す。

表 1

	製造したジ アミド誘導 体 (I)	ジカルボン酸 (A) 又は その反応性誘導体	アミン (5)	物 質 性
製造例 2	化合物(B)	7, 12-ジメチル- 7, 11-オクタデカジ エン-1, 18-ジカル ボン酸ジメチル (岡村製油製IPU-22MM)	ジグリコールアミ ン	無色ペースト 1H-NMR (CDC ℓ_3 , δ) : 1.05-1.45(m, 16H), 1.45-1.72(m, 8H), 1.79-2.08 (m, 4H), 2.14(t, J=7.8Hz, 4H), 2.83-3.15(m, 2H), 3.32-3.47(m, 4H), 3.47-3.61(m, 8H), 3.61-3.78(m, 4H), 4.52-5.19(m, 2H), 6.26-6.58 (m, 2H).
製造例 3	化合物(C)	エイコサ二酸ジメチル (岡村製油製SL-20MM)	ジグリコールアミ ン	白色結晶、融点: 135°C 1H-NMR (MeOH-d $_4$, δ) : 1.18-1.44(m, 28H), 1.48-1.71(m, 4H), 2.18(t, J=7.4Hz, 4H), 3.31-3.43(m, 4H), 3.46-3.60(m, 8H), 3.60-3.71(m, 4H), 4.49-4.68(m, 2H).
製造例 4	化合物(D)	セバシン酸ジメチル	ジグリコールアミ ン	白色固体、融点: 107°C 1H-NMR (CDC ℓ_3 , δ) : 1.22-1.40(m, 8H), 1.54-1.72(m, 4H), 2.19(t, J= 7.2Hz, 4H), 2.70-2.90(m, 2H), 3.36-3.54(m, 4H), 3.54-3.70(m, 8H), 3.70-3.89(m, 4H), 6.13-6.30(m, 2H).
製造例 5	化合物(E)	コハク酸ジメチル	ジグリコールアミ ン	白色結晶、融点: 85°C 1H-NMR (CDC ℓ_3 , δ) : 2.52(s, 4H), 3.30-3.50(m, 4H), 3.50-3.64(m, 8H) , 3.64-3.88(m, 4H), 7.12-7.33(m, 2H).
製造例 6	化合物(F)	8, 13-ジメチル-エ イコサ二酸ジメチル (岡村精油製IPS-22MM)	3-メトキシプロ ピルアミン	無色ペースト 1H-NMR (CDC ℓ_3 , δ) : 0.67-0.95(m, 6H), 1.00-1.48(m, 26H), 1.48-1.70 (m, 4H), 1.70-1.88(m, 4H), 2.14(t, J=7.2Hz, 4H), 3.23-3.41(m, 10H), 3.41-3.58(m, 4H), 5.96-6.20(m, 2H).
製造例 7	化合物(G)	8, 13-ジメチル-エ イコサ二酸ジメチル (岡村精油製IPS-22MM)	3-ドデシロキシ プロピルアミン	白色結晶、融点: 36°C 1H-NMR (CDC ℓ_3 , δ) : 0.64-0.98(m, 12H), 0.98-1.46(m, 62H), 1.46- 1.70(m, 8H), 1.70-1.88(m, 4H), 2.14(t, J=7.2Hz, 4H), 3.26-3.47(m, 8H) , 3.47-3.61(m, 4H), 6.09-6.34(m, 2H).
製造例 8	化合物(H)	8, 13-ジメチル-エ イコサ二酸ジメチル (岡村精油製IPS-22MM)	2-(2-メトキシ エチルアミン)	無色ペースト 1H-NMR (CDC ℓ_3 , δ) : 0.69-0.88(m, 6H), 0.93-1.41(m, 26H), 1.49-1.68 (m, 4H), 2.27(t, J=7.2Hz, 4H), 3.36(s, 6H), 3.40-3.68(m, 16H), 5.88- 6.06(m, 2H).

表 2

	製造したジ アミド誘導 体 (I)	ジカルボン酸 (I) 又は その反応性誘導体	アミン (5)	物 性
製造例 9	化合物 (I)	ペンタデカン二酸ジメチ ル	ジグリコールアミ ン	白色結晶、融点 : 127°C 1H-NMR (MeOH-d ₄ , δ) : 1.20-1.45(m, 18H), 1.45-1.75(m, 4H), 2.18(t, J=7.4Hz, 4H), 3.25-3.45(m, 8H), 3.52(t, J=5.1Hz, 4H), 3.60-3.75(m, 4H), 4.60-4.70(m, 2H).
製造例 10	化合物 (J)	ブラシル酸ジメチル	ジグリコールアミ ン	白色結晶、融点 : 120°C 1H-NMR (MeOH-d ₄ , δ) : 1.20-1.45(m, 14H), 1.50-1.70(m, 4H), 2.18(t, J=7.4Hz, 4H), 3.25-3.45(m, 8H), 3.52(t, J=5.0Hz, 4H), 3.60-3.75(m, 4H), 4.60-4.70(m, 2H).
製造例 11	化合物 (K)	ドデカン二酸ジメチル	ジグリコールアミ ン	白色固体、融点 : 118°C 1H-NMR (MeOH-d ₄ , δ) : 1.20-1.45(m, 12H), 1.45-1.75(m, 4H), 2.18(t, J=7.4Hz, 4H), 3.25-3.45(m, 8H), 3.52(t, J=5.1Hz, 4H), 3.60-3.75(m, 4H), 4.60-4.70(m, 2H).
製造例 12	化合物 (L)	エイコサ二酸ジメチル	3-メトキシプロ ピルアミン	白色結晶、融点 : 134°C 1H-NMR (CDCl ₃ , δ) : 1.15-1.40(m, 32H), 1.52-1.70(m, 4H), 1.77 (quintet, J=6.1Hz, 4H), 2.15(t, J=7.6Hz, 4H), 3.30-3.43(m, 4H), 3.35 (s, 6H), 3.48(t, J=5.7Hz, 4H), 5.90-6.10(m, 2H).
製造例 13	化合物 (M)	ドデカン二酸ジメチル	3-メトキシプロ ピルアミン	白色結晶、融点 : 129°C 1H-NMR (CDCl ₃ , δ) : 1.15-1.40(m, 12H), 1.50-1.70(m, 4H), 1.70-1.90 (m, 4H), 2.15(t, J=6.1Hz, 4H), 3.30-3.45(m, 4H), 3.35(s, 6H), 3.48(t, J=5.8Hz, 4H), 5.95-6.05(m, 2H).
製造例 14	化合物 (N)	セバシン酸ジメチル	3-メトキシプロ ピルアミン	白色結晶、融点 : 125°C 1H-NMR (CDCl ₃ , δ) : 1.20-1.45(m, 8H), 1.50-1.70(m, 4H), 1.71-1.90 (m, 4H), 2.15(t, J=7.5Hz, 4H), 3.25-3.45(m, 4H), 3.35(s, 6H), 3.48(t, J=5.8Hz, 4H), 6.00-6.20(m, 2H).
製造例 15	化合物 (O)	セバシン酸ジメチル	3-ドデシルロキシ プロピルアミン	白色結晶、融点 : 134°C 1H-NMR (CDCl ₃ , δ) : 0.80-1.00(m, 6H), 1.15-1.45(m, 4H), 1.45-1.70 (m, 8H), 1.76(quintet, J=6.1Hz, 4H), 2.13(t, J=7.6Hz, 4H), 3.30-3.48 (m, 8H), 3.52(t, J=5.7Hz, 4H), 6.05-6.25(m, 2H).

製造例 16

攪拌装置、窒素導入管及び蒸留装置を備えたフラスコに、8, 13-ジメチル-エイコサ二酸（岡村製油製IPS-22）537 gを仕込み、窒素気流下、攪拌下180℃でジグリコールアミン381 gを4時間かけて滴下した。同条件下で4時間熟成後、さらに200℃で4時間熟成した。以上の滴下と熟成は、窒素気流下で行なうことにより、副生してくる水を留去しながら行なった。反応終了後、過剰なジグリコールアミンを減圧留去し、さらにスチーミングを行なって除去した。次いで、分子蒸留装置にて、200℃-0.7 Paの条件で低沸点物を除去し、化合物（A）680 g（収率86%）を淡黄色ペーストとして得た。さらに、脱色を主たる目的に、得られた標記化合物20 gをエタノール20.0 gに溶解後、活性炭0.40 gを加えて80℃で2時間攪拌処理後、活性炭を濾別し、溶液を減圧濃縮することにより、無色ペーストの化合物（A）19.9 gを得た。

製造例 17

攪拌装置、窒素導入管及び蒸留装置を備えたフラスコに、セバシン酸770 gを仕込み、窒素気流下、攪拌下200℃でジグリコールアミン1001 gを4時間かけて滴下した。同条件下で5時間熟成した。以上の滴下と熟成は、窒素気流下で行なうことにより、副生してくる水を留去しながら行なった。反応終了後、過剰なジグリコールアミンを減圧留去し、さらにスチーミングを行なって除去し、化合物（D）1410 g（収率98%）を白色結晶として得た。次いで、再結晶化を6.25%硫酸ナトリウム水溶液4510 gから行ない、化合物（D）1085 g（収率76%）を白色結晶として得た。

製造例 18

攪拌装置、窒素導入管及び蒸留装置を備えたフラスコに、8, 13-ジメチル-エイコサ二酸（岡村製油製IPS-22）100 gを仕込み、窒素気流下、攪拌下180℃で3-メトキシプロピルアミン61 gを3時間かけて滴下した。同

条件下で3時間熟成後、さらに200℃で5時間熟成した。以上の滴下と熟成は、窒素気流下で行なうことにより、副生してくる水を留去しながら行なった。反応終了後、過剰な3-メトキシプロピルアミンを減圧留去し、さらにスチーミングを行なって除去し、化合物(F) 137 g (収率99%)を淡黄色ペーストとして得た。次いで、蒸留(220℃-0.7~0.3 Pa)を行ない、化合物(F) 106 g (収率77%)を無色ペーストとして得た。

試験例1

製造例1~18で製造した各ジアミド誘導体33%とワセリン67%からなる外用剤組成物(本発明品)をそれぞれ調製した。上記で得られた各外用剤組成物について、下記方法により皮膚コンダクタンス及び肌荒れについて評価した。また、比較としてワセリンのみからなる外用剤(比較品1)についても同様の試験評価を行った。結果を表3に示す。

(試験方法)

冬期に頬部に肌荒れを起こしている20~50才の女性10名を被験者とし、左右の頬に異なる皮膚外用剤を2週間塗布した。2週間の塗布が終了した翌日に次の項目につき試験を行った。

(1) 皮膚コンダクタンス

37℃の温水にて洗顔後、温度20℃、湿度40%の部屋で20分間安静にした後、角質層の水分含有量を皮膚コンダクタンスメータ(IBS社製)にて測定した。

(2) 肌荒れスコア

肌荒れを肉眼で観察し、下記基準により判定した。スコアは平均値で示した。

- 0 : 肌荒れを認めない。
- 1 : かすかな肌荒れを認める。
- 2 : 肌荒れを認める。
- 3 : ややひどい肌荒れを認める。

4：ひどい肌荒れを認める。

表 3

外用剤組成物	ジアミド誘導体	皮膚コンダクタンス	肌荒れスコア
本発明品 1	化合物 (A)	28	0.6
本発明品 2	化合物 (B)	25	0.9
本発明品 3	化合物 (C)	21	1.0
本発明品 4	化合物 (D)	30	0.5
本発明品 5	化合物 (E)	18	1.0
本発明品 6	化合物 (F)	20	1.2
本発明品 7	化合物 (G)	17	1.1
本発明品 8	化合物 (H)	19	1.3
本発明品 9	化合物 (J)	23	0.8
本発明品 10	化合物 (L)	19	1.3
本発明品 11	化合物 (N)	18	1.5
比較品 1 (ワセリンのみ)	—	5	2.7

本発明品 1～11 は、比較品 1 に比べて角質層の水分量を増加させる効果と肌荒れを改善する効果に優れていた。

試験例 2

製造例 1～18 で製造したジアミド誘導体 10% 及びスクワラン 90% からなる本発明の外用剤組成物（本発明品）をそれぞれ調製し、これらの外用剤について下記の試験方法により経皮水分蒸散量及び経皮吸収量を測定評価した。また、比較品としてスクワランのみからなる外用剤（比較品 2）についても同様の試験評価を行った。その結果を下記表 4 に示す。

（試験方法）

必須脂肪酸を含まない飼料のみでウィスター（Wister）系雄性ラットを飼育

し、必須脂肪酸欠乏症の症状を有するラットを本試験に用いた。これら必須脂肪酸欠乏症ラットの背部を丁寧に剃毛した後、評価外用剤を1日1回2週間塗布した。なお、それぞれの各外用剤に対して1群5匹ずつを本試験に供した。2週間後、下記の項目について試験を行った。

(1) 経皮水分蒸散量

温水で試験ラットの背部を洗浄し、1時間静置（室温23℃、湿度45%）後、皮膚からの水分蒸散量をエバポリメーターにて測定した。なお、測定値は平均値で示した。

(2) 経皮吸収量

37℃の温水でラットの背部を洗浄後、背部皮膚を切取り、経皮吸収用チャンパーに表皮側を上にして固定した。下部受器にはリン酸緩衝塩類溶液を満たし、表皮上部には37KBqの¹⁴C-サリチル酸を含むリン酸緩衝塩類溶液1mLを加え静置した。2時間後、下部受器から1mLのリン酸緩衝塩類溶液を抜き取り、浸透してきた¹⁴C-サリチル酸の放射活性量を測定することにより評価した。なお、測定値は、平均値で示した。

表 4

外用剤組成物	ジアミド誘導体	経皮水分蒸散量	経皮吸収量
本発明品12	化合物 (A)	12	572
本発明品13	化合物 (B)	12	558
本発明品14	化合物 (C)	21	1685
本発明品15	化合物 (D)	15	997
本発明品16	化合物 (E)	25	1772
本発明品17	化合物 (F)	20	1487
本発明品18	化合物 (G)	16	1096
本発明品19	化合物 (H)	23	2036
本発明品20	化合物 (I)	18	1197
本発明品21	化合物 (J)	21	1490
本発明品22	化合物 (K)	22	1694
本発明品23	化合物 (L)	15	705
本発明品24	化合物 (M)	25	2038
本発明品25	化合物 (N)	23	1560
本発明品26	化合物 (O)	27	2476
比較品 2 (スクワランのみ)	—	31	2994

本発明品 12～26 は、比較品 2 に比べて優れた経皮水分蒸散及び経皮吸収の抑制効果を有し、肌荒れ改善効果に優れていた。

試験例 3

表 5 に示す組成のヘアリンスを調製し、該ヘアリンスによる処理後の髪のばさつきと感触を 5 名の専門パネラーにより下記基準で評価した。この結果を表 6 に示す。

(評価基準)

− 2 : 悪い

− 1 : やや悪い

0 : どちらともいえない

+ 1 : やや良い

+ 2 : 良い

表 5

組 成 (%)	本発明品27	本発明品28	本発明品29	比較品 3
ジステアリルジメチルア セニウムクロライド	2	2	2	2
プロピレングリコール	3	3	3	3
化合物 (A)	1	−	−	−
化合物 (D)	−	1	−	−
化合物 (F)	−	−	1	−
水	バランス	バランス	バランス	バランス

表 6

評価項目	本発明品27	本発明品28	本発明品29	比較品 3
ばさつき	+1.4	+1.2	+1.6	−0.4
感触の好み	+1.2	+1.6	+1.8	−0.5

本発明品 27～29 は、比較品 3 に比べて毛髪のばさつきの改善効果と毛髪の
感触向上効果に優れていた。

実施例 1

表 7 に示す配合でスキンローションを常法に従い製造した。得られたスキンロ
ーションは優れた肌荒れ防止・改善効果等を示した。また、化合物 (A) 及び化
合物 (F) は、配合性、配合安定性に優れていた。

表 7

(組 成)	(%)
化合物 (A) 又は化合物 (F)	1
グリセリンモノステアレート	1
エタノール	15
プロピレングリコール	4
イソプロピルパルミテート	3
ラノリン	1
パラオキシ安息香酸メチル	0.1
セラミド	1
香 料	微 量
色 素	微 量
水	バランス

実施例 2

表 8 に示す配合で O/W クリームを常法に従い製造した。得られた O/W クリームは優れた肌荒れ防止・改善効果等を示した。化合物 (D) 及び化合物 (F) は配合性、配合安定性に優れていた。

表 8

(組 成)	(%)
化合物 (D) 又は化合物 (F)	3.5
スクワラン	2.0
ジカプリン酸ネオペンチルグリコール	3.0
ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノステアレート	2.1
ソルビタンモノステアレート	0.9
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(花王(株)エマノーンCH-40)	1.0
モノイソステアリルグリセリルエーテル	0.2
86%グリセリン	5.0
メチルパラベン	0.3
水	バランス

実施例 3

表 9 に示す配合でシャンプーを常法に従い製造した。このシャンプーは毛髪の感触を向上させ、頭皮の荒れを防止・改善した。化合物 (F) 及び化合物 (A) は配合性、配合安定性に優れていた。

表 9

(組 成)	(%)
ポリオキシエチレン(25)ラウリルエーテルサルフェート ナトリウム塩	15
ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド	3
化合物(A) 又は化合物 (F)	2
香 料	0.5
色 素	微 量
クエン酸	微 量
水	バランス

実施例 4

表 10 に示す配合でヘアリキッド組成物を常法に従い製造した。得られたヘアリキッド組成物は、毛髪に対して優れたスタイル保持形成性と良好な感触を付与した。化合物 (D) 及び化合物 (F) は配合性、配合安定性に優れていた。

表 10

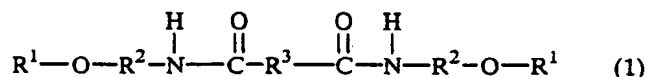
(組 成)	(%)
化合物 (D) 又は化合物 (F)	1
ポリオキシプロピレン (30) ブチルエーテル	15.0
エタノール	40.0
水	バランス
香 料	0.3

産業上の利用可能性

ジアミド誘導体 (1) は、角質細胞間の脂質層に浸透し、角質層の水分保持能力とバリアー機能を改善 (維持・補強) する効果を有し、その効果により肌荒れを予防・治療し、皮膚の老化を予防する。また毛髪に浸透してその保護効果を高め、毛髪の感触を向上させ、頭皮の荒れを予防・改善することができる。さらに、基剤に対する溶解性と安定性が良好であり、配合安定性等に優れ、効率的かつ安価に、外用剤組成物を製造することができる。

請求の範囲

1. 次の一般式 (1) :

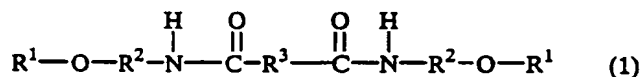


(式中、 R^1 は、ヒドロキシ基及び／又はアルコキシ基が置換していてもよい、炭素数 1 ～ 22 の直鎖又は分岐鎖の炭化水素基を示し、 R^2 は、炭素数 1 ～ 12 の直鎖又は分岐鎖の二価の炭化水素基を示し、 R^3 は、炭素数 1 ～ 42 の直鎖又は分岐鎖の二価の炭化水素基を示す。) で表わされるジアミド誘導体を含む外用剤組成物。

2. 化粧品組成物である請求項 1 記載の外用剤組成物。

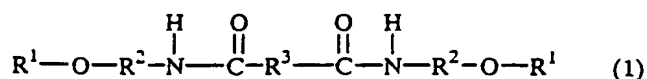
3. R^1 が、ヒドロキシ基及び C_1-C_6 アルコキシ基から選ばれる 1 ～ 3 個が置換していてもよい炭素数 1 ～ 22 の直鎖又は分岐鎖のアルキル基であり、 R^2 が炭素数 1 ～ 12 の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基であり、 R^3 が炭素数 2 ～ 34 の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基又は 1 ～ 4 個の二重結合を有するアルケニレン基である請求項 1 又は 2 記載の外用剤組成物。

4. 次の一般式 (1) :



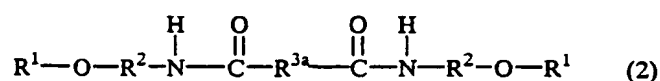
(式中、 R^1 は、ヒドロキシ基及び／又はアルコキシ基が置換していてもよい、炭素数 1 ～ 22 の直鎖又は分岐鎖の炭化水素基を示し、 R^2 は、炭素数 1 ～ 12 の直鎖又は分岐鎖の二価の炭化水素基を示し、 R^3 は、炭素数 1 ～ 42 の直鎖又は分岐鎖の二価の炭化水素基を示す。) で表わされるジアミド誘導体を有効成分とする保湿剤。

5. 次の一般式 (1) :



(式中、 R^1 は、ヒドロキシ基及び／又はアルコキシ基が置換していてもよい、炭素数 1 ～ 22 の直鎖又は分岐鎖の炭化水素基を示し、 R^2 は、炭素数 1 ～ 12 の直鎖又は分岐鎖の二価の炭化水素基を示し、 R^3 は、炭素数 1 ～ 42 の直鎖又は分岐鎖の二価の炭化水素基を示す。) で表わされるジアミド誘導体を有効成分とする皮膚バリアー機能補強剤。

6. 次の一般式 (2) :



(式中、 R^1 は、ヒドロキシ基及び／又はアルコキシ基が置換していてもよい、炭素数 1 ～ 22 の直鎖又は分岐鎖の炭化水素基を示し、 R^2 は、炭素数 1 ～ 12 の直鎖又は分岐鎖の二価の炭化水素基を示し、 R^{3a} は、炭素数 11 ～ 42 の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基又は 1 ～ 4 個の二重結合を有するアルケニレン基を示す。) で表わされるジアミド誘導体。

7. R^1 が、ヒドロキシ基及び C_1-C_6 アルコキシ基から選ばれる 1 ～ 3 個が置換していてもよい炭素数 1 ～ 22 の直鎖又は分岐鎖のアルキル基であり、 R^2 が炭素数 1 ～ 12 の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基であり、 R^{3a} が炭素数 12 ～ 34 の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基又は 1 ～ 4 個の二重結合を有するアルケニレン基である請求項 6 記載のジアミド誘導体。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/01383

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K 7/48, 7/00, 7/06, C07C 233/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K 7/00-7/50, C07C 233/18

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US, 3773056, A (Kalopissis et al.),	1-3
A	20 November, 1973 (20.11.73), Columns 3, 9, 11, lines 15 to 26 (Family: none)	4-7
A	JP, 10-218849, A (Kao Corporation), 18 August, 1998 (18.08.98), Claims (Family: none)	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 10 May, 2000 (10.05.00)	Date of mailing of the international search report 23 May, 2000 (23.05.00)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. A61K 7/48, 7/00, 7/06, C07C 233/18

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. A61K 7/00-7/50, C07C 233/18

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA(STN), REGISTRY(STN), WPIDS(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	US, 3773056, A (Kalopissis et al.), 20. 11月. 1973	1-3
A	(20.11.73), 第3欄、第9欄、第11欄第15-26行 (ファミリーなし)	4-7
A	JP, 10-218849, A (花王株式会社), 18. 8月. 1998 (18.08.98), 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-7

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

10. 05. 00

国際調査報告の発送日

23.05.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

高原 慎太郎

4C 9053

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

